

· 中西医结合研究 ·

基于转化生长因子 β /Smad 信号通路探讨中医药干预上皮-间质转化的研究进展



扫描二维码
查看原文

李凯欣¹, 刘朴霖¹, 阎小燕²

【摘要】 肺纤维化是一种慢性进行性间质性肺疾病, 病因不明, 预后较差。西医治疗有吡非尼酮、尼达尼布、氧疗、肺移植等方式, 但上述治疗方式费用昂贵, 极大地增加了患者的经济负担, 已有研究证明中医药治疗肺纤维化具有独特优势。上皮-间质转化 (EMT) 是肺纤维化发生发展的重要环节, 本文总结了基于转化生长因子 β (TGF- β)/Smad 信号通路中医药干预 EMT 进而缓解肺纤维化的研究, 以期对肺纤维化的研究提供方向。

【关键词】 肺纤维化; 中医药; 上皮-间质转化; 转化生长因子 β ; 转化生长因子 β /Smad 信号通路; 综述

【中图分类号】 R 563.13 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.267

李凯欣, 刘朴霖, 阎小燕. 基于转化生长因子 β /Smad 信号通路探讨中医药干预上皮-间质转化的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30 (12): 70-74. [www.syxnf.net]

LI K X, LIU P L, YAN X Y. Research progress of TCM intervention on epithelial-mesenchymal transition based on transforming growth factor- β /Smad signaling pathway [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30 (12): 70-74.

Research Progress of TCM Intervention on Epithelial-Mesenchymal Transition Based on Transforming Growth Factor- β /Smad Signaling Pathway LI Kaixin¹, LIU Pulin¹, YAN Xiaoyan²

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

2. Geriatrics Department, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

Corresponding author: YAN Xiaoyan, E-mail: sharon.yan@163.com

【Abstract】 Pulmonary fibrosis is a chronic progressive interstitial lung disease with unknown etiology and poor prognosis. Western medicine treatment includes pirfenidone, nidanib, oxygen therapy, lung transplantation and other methods, but the treatment costs are expensive and greatly increase the economic pressure of patients. Studies have proved that traditional Chinese medicine has unique advantages in the treatment of pulmonary fibrosis. Epithelial-mesenchymal transformation (EMT) is an important link in the occurrence and development of pulmonary fibrosis. In this paper summarizes the research on TCM intervention on EMT based on transforming growth factor- β (TGF- β)/Smad signaling pathway to alleviate pulmonary fibrosis, in order to provide a direction for the study of pulmonary fibrosis.

【Key words】 Pulmonary fibrosis; Traditional Chinese medicine; Epithelial-mesenchymal transition; Transforming growth factor- β ; Transforming growth factor- β /Smad signaling pathway; Review

肺纤维化是一种以成纤维细胞增殖、活化, 肌成纤维生成, 肺纤维灶不断聚集和大量细胞外基质沉积, 并伴有炎症损伤、组织结构破坏等特征的肺部疾病, 最终导致纤维瘢痕增生、蜂窝囊形成、肺功能丧失^[1]。成纤维细胞、肌成纤维细胞的聚集、活化在肺纤维化过程中发挥了重要作用, 目前认为上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是成纤维细胞、肌成纤维细胞的主要来源, 且其已被

证明在肺纤维化过程中发挥了重要作用^[2-3]。吡非尼酮和尼达尼布是目前仅有的两种美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的抗纤维化药物, 但其价格昂贵, 给肺纤维化患者带来了巨大的经济压力。中医药已被证明可对肺纤维化发挥治疗作用^[4]。本文旨在基于转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad 信号通路探讨中医药干预 EMT 的研究。

1 EMT概述

EMT 是一个完全分化的上皮细胞转变为间充质表型从而产生成纤维细胞和肌成纤维细胞的过程, 其与上皮损伤后修复和肺纤维瘢痕形成密切相关。EMT 过程中上皮细胞标志物如 E-钙黏蛋白、 α -连环蛋白降低, 间质细胞标志物如 N-钙黏蛋白、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、波形蛋白升高, 进而降低了细胞间的黏合能力并

基金项目: 山东省自然科学基金资助项目 (ZR2021MF118); 泰山学者建设工程专项经费资助项目 (ts201712096); 山东省中医药管理局资助项目 (2020Z06)

1.250014 山东省济南市, 山东中医药大学

2.250014 山东省济南市, 山东中医药大学附属医院老年医学科

通信作者: 阎小燕, E-mail: sharon.yan@163.com

增加其流动性^[5]。有研究者通过对博来霉素诱导的肺纤维化小鼠的肺上皮细胞观察发现,肺纤维化小鼠的肺上皮细胞标志物降低,间质细胞标志物升高^[6]。CÂMARA等^[7]通过对TGF- β 诱导的人肺泡上皮细胞、气道上皮细胞进行观察,发现E-钙黏蛋白降低, α -SMA、N-钙黏蛋白升高。由此可以证明在人和小鼠肺纤维化形成过程中均发生了EMT。EMT是肺纤维化的关键环节,而通过靶向控制EMT有助于延缓肺纤维化的进程。

目前认为EMT主要可以分为三型,1型EMT与胚胎发育过程相关,2型EMT参与组织修复再生和器官纤维化,3型EMT参与肿瘤的转移扩散。其中2型EMT由持续的损伤和炎症引起,是器官纤维化的一个重要过程^[8]。大量的信号分子、多肽、信号通路可参与调控EMT进程,如TGF- β 、内皮素1或血管内皮生长因子、Notch信号通路、TGF- β 信号通路等^[9-10]。除此之外,EMT过程中成纤维细胞、肌成纤维细胞产生的细胞外基质也可以促进肺泡上皮细胞的凋亡,影响EMT过程^[11]。

2 TGF- β /Smad信号通路概述

TGF- β /Smad信号通路是一种依赖Smad信号途径,并通过生长因子介导的一系列信号传递,对细胞增殖、分化、凋亡、胚胎发育等有着重要的调节作用。TGF- β /Smad信号通路主要由以下几个部分构成。

2.1 TGF- β 超家族 目前所知TGF- β 超家族成员共包括33个蛋白,即TGF- β 、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、生长分化因子(growth and differentiation factor, GDF)、活化素、抑制素、抗缪勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)、Nodal等。根据其分子结构、转导分子的差异可以将BMP、GDF和AMH等组成BMP亚家族,其生物学效应为诱导细胞凋亡、骨与软骨的形成等。TGF- β 、活化素和Nodal组成一个亚家族,其生物学效应为抑制有丝分裂,诱导细胞外基质的合成等^[12]。

2.2 TGF- β 受体 TGF- β 受体广泛分布于组织细胞中,目前已知的TGF- β 受体可以分为I型(T β R-I)、II型(T β R-II)、III型(T β R-III)。其中T β R-I和T β R-II参与信号转导,T β R-III不直接参与信号转导。T β R-I、T β R-II的结构均为单次跨膜的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶受体。T β R-I在细胞膜与激酶N端存在一个高度保守的GS区域,可以被T β R-II磷酸化,而T β R-II胞内羧基端有富含丝氨酸/苏氨酸的残基短尾,可以与TGF- β 直接结合^[13]。

2.3 Smad蛋白 Smad蛋白是TGF- β 受体作用的直接底物,根据在TGF- β 信号转导中的功能差异,Smad蛋白被分为受体调控的Smad蛋白(receptor-regulated Smad, R-Smad)(包括Smad1、Smad2、Smad3、Smad5、Smad8,其可以与其他Smad蛋白、DNA结合蛋白协同,具有转录活化作用)、通用Smad蛋白(common Smad, Co-Smad)(包括Smad4,其主要作用为协助R-Smad向核转移,保持其转录活性)、抑制Smad蛋白(inhibitory Smad, I-Smad)(包括Smad6、Smad7,其可以拮抗R-Smad与T β R-I的结合)^[14]。

2.4 转录因子 EMT过程中涉及的转录因子包括SNAIL、

TWIST、ZEB等^[15]。SNAIL可以直接与E-钙黏蛋白启动子区的E-box结合而抑制其表达,从而破坏细胞间黏附,促进EMT^[16]。TWIST属于基本螺旋-环-螺旋转录因子家族,其除了通过与E-钙黏蛋白启动子区的E-box扭曲结合而调控EMT,还可以通过招募组蛋白去乙酰酶而发挥转录因子作用。TWIST过表达可重塑细胞骨架并上调部分重要的信号分子,如Akt2和TGF- β 2,以强烈诱导EMT表型^[17]。ZEB有与SNAIL类似的作用,除了可以与E-钙黏蛋白启动子区的E-box结合,还可以通过其同源结构区域与PAP1、PCAF等发生蛋白-蛋白交联作用,从而发挥转录作用。三种转录因子相互控制,相互影响,如TWIST、SNAIL可以诱导ZEB的表达,ZEB的表达又常伴随着SNAIL的激活^[18]。

3 TGF- β /Smad信号通路与EMT

新合成的TGF- β 与潜活性相关蛋白(latency associated protein, LAP)以非共价键的形式连接,形成没有活性的休眠复合体。在各种因素刺激下,TGF- β 脱去LAP而活化,与靶细胞膜T β R-II结合,使T β R-II发生自磷酸化,激活T β R-I的GS区,活化的T β R-I可以激活下游的R-Smad,而R-Smad与Co-Smad结合可形成异源三聚体,进而移入细胞核内。SMAD复合物与转录因子一起介导靶基因的抑制与激活。除此之外,各种转录因子可以通过相互作用而进一步促进EMT,TGF- β 可以通过SMAD3介导的转录而诱导SNAIL1的表达,SNAIL1可以通过诱导心肌蛋白转录因子而进一步诱导SNAIL2的表达。SMAD3-SMAD4复合物也可以增加TWIST的活性,并且与ZEB1、ZEB2相互作用而调控EMT^[16,19]。

4 中医药对TGF- β /Smad信号通路的调控作用

4.1 单药干预TGF- β /Smad信号通路抑制EMT

4.1.1 清热类中药 皮娜等^[20]通过博来霉素诱导肺纤维化小鼠模型发现,经滇龙胆草干预的肺纤维化小鼠血清TGF- β 1、Smad2、Smad3表达降低,肺纤维化程度减轻,间质细胞标志物 α -SMA降低,上皮细胞标志物E-钙黏蛋白升高,表明滇龙胆草可以通过干预TGF- β 1/Smad2/Smad3信号通路来抑制EMT进程。野黄芩苷是一种从半枝莲和黄芩等分离出来的黄酮类化合物。聂娟^[21]研究发现,野黄芩苷可以通过抑制TGF- β 1的表达,影响其介导的TGF- β 1/Smad2/Smad3信号通路,干预EMT,进而减轻博来霉素的肺毒性;同时可激活血管内皮生长因子A/PI3K/AKT信号通路,抑制肺组织中的EMT和异常血管新生。丁大力^[22]共筛选出19个知母的有效成分,通过细胞实验、动物实验发现,知母皂苷B II可以通过干预炎症反应、氧化应激、EMT而缓解肺纤维化进程,可以降低大鼠肺组织中TGF- β 1、Smad2、Smad3的表达,并提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)的含量。SHEN等^[23]发现,知母通过干预TGF- β 1/Smad信号通路,以剂量依赖性方式保护大鼠免于纤维化,知母减轻了博来霉素导致的肺组织病理学损伤,大鼠肺组织中氮氧化物水平和MPO含量降低,并通过减轻脂质过氧化和增强酶抗氧化活性来调节肺组织中的氧化还原平衡。大黄素是大黄的提取物,研究表明,大黄素可减少胶原蛋白过度生成,减轻炎性细胞浸润、促炎细胞因子和博

来霉素引起的肺损伤,抑制并扭转肺上皮细胞的EMT。大黄素可降低TGF- β 1的表达和下游信号因子p-Smad2和p-Smad3的表达,并抑制p-IKBa和核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B)的积累,进而影响受损肺部Nrf2抗氧化信号的传导过程^[24]。

4.1.2 益气养阴类中药 CHANG等^[25]使用白术干预TGF- β 诱导的肺泡上皮细胞,发现白术可以通过多种途径抑制EMT进程,可以降低TGF- β 诱导肺纤维化的作用,并可以抑制Smad2和Smad3的磷酸化,进而抑制EMT;另外,白术也可能抑制Smad非依赖性途径中SNAIL和SLUG的表达。黄莺等^[26]将大鼠随机分为博来霉素组、博来霉素+冬虫夏草组、博来霉素+冬虫夏草+Smad3 siRNA组,观测小鼠肺组织中上皮细胞标志物E-钙黏蛋白、间质细胞标志物 α -SMA以及信号通路相关分子Smad3、TGF- β 1、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)的表达,结果显示,博来霉素组小鼠肺泡炎症、肺纤维化程度最重,博来霉素+冬虫夏草组最轻,博来霉素组小鼠 α -SMA、Smad3水平最高,博来霉素+冬虫夏草+Smad3 siRNA组 α -SMA、CTGF水平较博来霉素+冬虫夏草组升高。认为冬虫夏草可以通过抑制Smad3表达,进而干预EMT。黄芪注射液是从黄芪中提取的天然脂溶性药物,肖雪^[27]研究发现,当黄芪注射液浓度超过300 mg/ml时,会导致肺成纤维细胞皱缩甚至死亡;但在适宜浓度下,黄芪注射液可以抑制肺成纤维细胞转化为肌成纤维细胞;TGF- β 1诱导的肺成纤维细胞中p-Smad、磷酸化细胞外信号调节激酶1/2 (p-extracellular regulated kinases 1/2, p-ERK1/2)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) mRNA、I型胶原mRNA、ASMA表达较黄芪注射液干预的成纤维细胞升高;单纯DMEM培养基培养的肺成纤维细胞上述指标表达降低。提示黄芪注射液可以通过抑制TGF- β 1/Smad3信号通路及EGFR/ERK1/2信号通路而逆转肺纤维化的进程。

WU等^[28]结合网络药理学研究和动物实验探索大鼠血浆中五味子的吸收活性成分,首次报道了五味子A可通过TGF- β 信号通路抑制肺纤维化。ZHANG等^[29]通过单次气管内滴注含有博来霉素的盐水诱导肺纤维化大鼠模型,发现红景天可以减轻大鼠体质量,提高血清谷胱甘肽(glutathione, GSH)和SOD水平,降低肺组织中羟脯氨酸(hydroxyproline, HYP)含量,并降低支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、TGF- β 1、IL-6水平,且肺组织中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9和 α -SMA表达水平呈剂量依赖性降低,TGF- β 1和MMP-1表达水平也降低,提示红景天具有抗炎、抗氧化、抗纤维化的作用。

4.2 复方制剂通过干预TGF- β /Smad信号通路抑制EMT

4.2.1 益气活血通络类中药 温肺补气通络方是长春中医药大学自制方剂,包括黄芩、黄芪、当归等13种中药成分,以益气活血通络类中药为组方基础。DING等^[30]研究发现,温肺补气通络方可以通过干预TGF- β /Smad3信号通路而抑制EMT,促进细胞外基质降解,进而阻断肺纤维化的进展;此外,其还可抑制TGF- β 和Smad3磷酸化水平,减轻博来霉素诱导的小鼠模型和TGF- β 1诱导的细胞模型中EMT和细胞外基

质的积累。复明汤可以拮抗TGF- β 1/Smad3信号通路传导,抑制TGF- β 1诱导的肺泡上皮细胞损伤,而且可以降低TGF- β 1诱导的成纤维细胞分化、细胞外基质生成和成纤维细胞迁移^[31]。当归、川芎配伍也可以抑制TGF- β 1/Smad信号通路,降低炎症因子及HYP水平,并且在二者比例为1:2时效果最佳^[32]。

李晓明等^[33]研究发现,补阳还五汤可以降低肺纤维化大鼠TGF- β 及p-Smad3水平,抑制TGF- β 1/Smad3信号通路,干预肺纤维化进程。加味补阳还五汤是在补阳还五汤的基础上加用淫羊藿、仙茅。研究发现,加味补阳还五汤可以下调Smad3、Wnt3、GSK3 β 、 β -catenin的表达,通过抑制TGF- β /Smads、Wnt/ β -catenin信号通路而抗纤维化,缓解EMT进程,减少细胞外基质沉积,抑制肺部血管再生与肺组织的重构^[34]。大黄蛰虫丸可以通过抑制TGF- β 1/Smad3信号通路及减少细胞外基质沉积而抑制肺纤维化的进展,小剂量的大黄蛰虫丸效果最佳^[35]。芪归方由黄芪、当归组成,组方以益气活血为原则。彭艳芳^[36]研究发现,芪归方可以改善肺纤维化患者肺功能,治疗后患者中医证候积分、6 min步行距离、生活质量评分、动脉血气分析结果较治疗前好转。动物实验发现,芪归方可以抑制CTGF、TGF- β 1、NF- κ B等炎症因子表达,降低p-Smad2、p-Smad3水平,提高Smad7水平,抑制miR-21的表达,上调miR-29b、miR-326的表达;且其治疗肺纤维化的效果优于以清热滋阴类中药为组方基础的麦门冬汤^[37-38]。

4.2.2 益气养阴类中药 芪麦肺络平汤是中国国家医疗计划为COVID-19恢复期患者推荐的中药方剂,肺纤维化是其适应症之一。临床观察发现,芪麦肺络平汤可改善COVID-19恢复期患者的临床症状和肺功能,降低肺纤维化程度。利用TGF- β 1诱导的A549细胞验证和探索芪麦肺络汤的药理作用发现,其可以通过抑制TGF- β 而抑制TGF- β 1诱导的A549细胞增殖,减弱EMT,促进细胞外基质降解^[39]。臧明月等^[40]研究发现,麦门冬汤可以降低大鼠肺泡腔内的炎性物质与嗜酸性物质,抑制Smad3的表达,上调Smad7的表达。王皓^[41]的研究也证实了这一结果。

4.2.3 清热解毒类中药 新加宣白承气汤是由石膏、大黄、苦杏仁、天花粉、桃仁和土鳖虫六味中药组成的中药配方。QIN等^[42]通过动物实验发现,新加宣白承气汤可以通过抑制TGF- β 1信号通路中的Smad2磷酸化来抑制大鼠肺部炎症,降低肺部IL-17A、IL-25等炎症因子的表达;通过测定HYP的含量发现,新加宣白承气汤治疗组大鼠肺部胶原含量有所减少,纤维化有所减轻。济南大学自制中药化痰方主要由金荞麦、侧柏叶、猫爪草、地榆、黄芪等药物组成,研究发现,其可以抑制TGF- β 1、Smad2/Smad3、p-Smad2/Smad3、TNF- α 、IL-1 β 的表达,降低大鼠肺组织中波形蛋白水平,提高E-钙黏蛋白的表达,推测化痰方通过抑制TGF- β 1/Smad信号通路而治疗肺纤维化,且化痰方剂量在1 000 mg/kg时效果最佳^[43]。

5 小结

肺纤维化发病机制复杂,包括肺上皮损伤、氧化应激、

炎症反应、EMT、内皮-间质转换、细胞凋亡等机制。随着研究的深入,中医药抗纤维化的作用受到广泛重视。本研究总结中医药基于TGF- β /Smad信号通路干预EMT而缓解肺纤维化的研究进展,中医药的种类主要集中在清热、益气养阴、益气活血通络、清热解毒等。但中药组方复杂,无法精准定位药物作用靶点,且药物使用剂量无法精准控制,药动学不清楚。中医药抗纤维化的机制阐释与临床应用尚需深入研究,以期实现精准用药。

作者贡献:李凯欣、阎小燕进行文章的构思与设计、论文的修订;李凯欣、刘朴霖进行研究的实施与可行性分析,文献收集、整理;李凯欣撰写论文;阎小燕负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] THANNICKAL V J, TOEWS G B, WHITE E S, et al. Mechanisms of pulmonary fibrosis [J]. *Annu Rev Med*, 2004, 55: 395-417. DOI: 10.1146/annurev.med.55.091902.103810.
- [2] WILLIS B C, BOROK Z. TGF- β -induced EMT: mechanisms and implications for fibrotic lung disease [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 293 (3): L525-534. DOI: 10.1152/ajplung.00163.2007.
- [3] HOU W, HU S Y, LI C Y, et al. Cigarette smoke induced lung barrier dysfunction, EMT, and tissue remodeling: a possible link between COPD and lung cancer [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 2025636. DOI: 10.1155/2019/2025636.
- [4] ZHANG H L, LI J S, GUO W, et al. Efficacy and safety of traditional Chinese medicine in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: study protocol for randomized, controlled, exploratory clinical trial [J]. *Trials*, 2022, 23 (1): 103. DOI: 10.1186/s13063-022-06026-0.
- [5] KING T E Jr, PARDO A, SELMAN M. Idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Lancet*, 2011, 378 (9807): 1949-1961. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60052-4.
- [6] WU Z, YANG L L, CAI L, et al. Detection of epithelial to mesenchymal transition in airways of a bleomycin induced pulmonary fibrosis model derived from an α -smooth muscle actin-Cre transgenic mouse [J]. *Respir Res*, 2007, 8: 1. DOI: 10.1186/1465-9921-8-1.
- [7] CÂMARA J, JARAI G. Epithelial-mesenchymal transition in primary human bronchial epithelial cells is Smad-dependent and enhanced by fibronectin and TNF- α [J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2010, 3 (1): 2. DOI: 10.1186/1755-1536-3-2.
- [8] DESAI P, YANG J, TIAN B, et al. Mixed-effects model of epithelial-mesenchymal transition reveals rewiring of signaling networks [J]. *Cell Signal*, 2015, 27 (7): 1413-1425. DOI: 10.1016/j.cellsig.2015.03.024.
- [9] THIERY J P, ACLOQUE H, HUANG R Y J, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease [J]. *Cell*, 2009, 139 (5): 871-890. DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007.
- [10] THIERY J P, SLEEMAN J P. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7 (2): 131-142. DOI: 10.1038/nrm1835.
- [11] KIM K K, KUGLER M C, WOLTERS P J, et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103 (35): 13180-13185. DOI: 10.1073/pnas.0605669103.
- [12] MORIKAWA M, DERYNCK R, MIYAZONO K. TGF- β and the TGF- β family: context-dependent roles in cell and tissue physiology [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8 (5): a021873. DOI: 10.1101/cshperspect.a021873.
- [13] YANG F, HOU Z F, ZHU H Y, et al. Catalpol protects against pulmonary fibrosis through inhibiting TGF- β 1/Smad3 and Wnt/ β -catenin signaling pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 594139. DOI: 10.3389/fphar.2020.594139.
- [14] TZAVLAKI K, MOUSTAKAS A. TGF- β signaling [J]. *Biomolecules*, 2020, 10 (3): E487. DOI: 10.3390/biom10030487.
- [15] SÁNCHEZ-TILLÓ E, LIU Y Q, DE BARRIOS O, et al. EMT-activating transcription factors in cancer: beyond EMT and tumor invasiveness [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69 (20): 3429-3456. DOI: 10.1007/s00018-012-1122-2.
- [16] LAMOUILLE S, XU J, DERYNCK R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15 (3): 178-196. DOI: 10.1038/nrm3758.
- [17] XUE G D, RESTUCCIA D F, LAN Q, et al. Akt/PKB-mediated phosphorylation of Twist1 promotes tumor metastasis via mediating cross-talk between PI3K/Akt and TGF- β signaling axes [J]. *Cancer Discov*, 2012, 2 (3): 248-259. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0270.
- [18] 刘卉芳, 曹梦婷, 徐薇, 等. 调控肿瘤EMT的转录因子及其相关信号通路 [J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25 (13): 2155-2160. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.13.037.
- [19] KANG E, SEO J, YOON H, et al. The post-translational regulation of epithelial-mesenchymal transition-inducing transcription factors in cancer metastasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (7): 3591. DOI: 10.3390/ijms22073591.
- [20] 皮娜, 何琴, 钟燕, 等. 滇龙胆草调控TGF- β 1/Smad2/3信号通路抑制肺纤维化小鼠肺上皮间质转化 [J]. *中药药理与临床*, 2021, 37 (6): 58-63. DOI: 10.13412/j.cnki.zyy.2021.06.008.
- [21] 聂娟. 野黄芩苷对博来霉素引起的肺纤维化的治疗作用及机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [22] 丁大力. 知母治疗肺纤维化及其作用机制研究 [D]. 芜湖: 皖南医学院, 2021.
- [23] SHEN X B, DING D L, YU L Z, et al. Total extract of *Anemarrhenae Rhizoma* attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. *Bioorg Chem*, 2022, 119: 105546. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.105546.

- [24] TIAN S L, YANG Y, LIU X L, et al. Emodin attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via anti-inflammatory and anti-oxidative activities in rats [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 1-10. DOI: 10.12659/msm.905496.
- [25] CHANG K W, ZHANG X, LIN S C, et al. Atractylodin suppresses TGF- β -mediated epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells and attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (20): 11152. DOI: 10.3390/ijms222011152.
- [26] 黄莺, 徐芳, 袁文胜. 人工冬虫夏草对特发性肺纤维化上皮-间质转分化中信号通路的影响 [J]. *世界中医药*, 2021, 16 (24): 3611-3614. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2021.24.008.
- [27] 肖雪. 基于TGF- β 1介导的Smad3和EGFR-ERK1/2信号通路探讨黄芪注射液对特发性肺纤维化的抑制作用及机制 [D]. 兰州: 兰州大学, 2021.
- [28] WU Z H, JIA M Q, ZHAO W J, et al. Schisandrol A, the main active ingredient of schisandrae Chinensis fructus, inhibits pulmonary fibrosis through suppression of the TGF- β signaling pathway as revealed by UPLC-Q-TOF/MS, network pharmacology and experimental verification [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 289: 115031. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115031.
- [29] ZHANG K, SI X P, HUANG J, et al. Preventive effects of *Rhodiola rosea* L. on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (6): E879. DOI: 10.3390/ijms17060879.
- [30] DING L, LI Y X, YANG Y Y, et al. Wenfei Buqi Tongluo formula against bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting TGF- β /Smad3 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 762998. DOI: 10.3389/fphar.2021.762998.
- [31] 余洪刚, 付大海, 杨利生, 等. 复明汤调控TGF- β 1/Smad3通路抑制肺成纤维细胞活化及肺上皮损伤减轻博来霉素诱导的肺纤维化 [J]. *天津中医药*, 2020, 37 (12): 1412-1419. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2020.12.20.
- [32] 王丽娟, 董小鹏, 杜弢. 当归、川芎联合应用对肺纤维化模型大鼠TGF- β 1/Smad信号通路的影响 [J]. *中成药*, 2021, 43 (6): 1451-1456. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.06.011.
- [33] 李晓明, 李作盐, 石珂, 等. 补阳还五汤抑制大鼠肺纤维化及对肺组织TGF- β /Smads信号通路的影响 [J]. *山东医药*, 2021, 61 (5): 36-39. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.05.009.
- [34] 杨帆. 加味补阳还五汤治疗特发性肺纤维化临床观察及机理实验探讨 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [35] 蔡松. 肺纤维化的六经辨证研究及大黄(?) 虫丸干预肺纤维化大鼠的实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [36] 彭艳芳. 基于TGF- β /smad/miRNA信号通路探讨芪归方对特发性肺纤维化的临床和实验研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.
- [37] 彭艳芳, 张莹雯, 夏玉坤, 等. 芪归方有效组分对肺纤维化大鼠的抑制作用及机制 [J]. *时珍国医国药*, 2020, 31 (9): 2116-2120. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2020.09.019.
- [38] 彭艳芳, 张莹雯, 张亚兵, 等. 芪归方有效组分治疗特发性肺纤维化的实验研究 [J]. *世界中医药*, 2020, 15 (12): 1719-1723, 1728. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2020.12.009.
- [39] YANG Y Y, DING L, BAO T T, et al. Network pharmacology and experimental assessment to explore the pharmacological mechanism of Qimai Feiluoping decoction against pulmonary fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 770197. DOI: 10.3389/fphar.2021.770197.
- [40] 臧明月, 韩玉生, 侯志涛, 等. 麦门冬汤对肺纤维化大鼠TGF- β 1、Smad3和Smad7蛋白表达的影响 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2017, 38 (24): 2856-2857. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2017.24.002.
- [41] 王酩. 麦门冬汤对博来霉素致大鼠肺纤维化作用机理的研究 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2017.
- [42] QIN H, WEN H T, GU K J, et al. Total extract of *Xin Jia Xuan Bai Cheng Qi* decoction inhibits pulmonary fibrosis via the TGF- β /Smad signaling pathways in vivo and in vitro [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 2873-2886. DOI: 10.2147/DDDT.S185418.
- [43] 郭敬文. 自制中药和吡非尼酮对大鼠矽肺纤维化早期TGF- β 1/Smad信号通路调节作用研究 [D]. 济南: 济南大学, 2019.

(收稿日期: 2022-07-11; 修回日期: 2022-08-23)

(本文编辑: 陈素芳)